Aus dem Hygienischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. F. Schütz

Ein Beitrag zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus des Chemotherapeutikums Prontosil.

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 3. Mai 1939

von

Annelie Böckmann
aus Magdeburg

Göttingen 1940

Buchdruckerei Martin Saß & Co., Göttingen

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz.

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Schütz.

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juni 1940.

Das Ziel der Chemotherapie ist es, bei Erkrankungen, die durch Mikroorganismen hervorgerufen werden, diese im erkrankten Organismus zu vernichten oder mindestens so zu schädigen, daß sie von den Abwehrkräften des Makroorganismus vollends unschädlich gemacht werden können, ohne daß er irgendwelche Schädigungen durch das Chemotherapeutikum erleidet. Das Wesentliche der Chemotherapeutika liegt nicht in einer desinfizierenden oder bakteriziden Wirkung; denn wie der einfache Desinfektionsversuch zeigt, haben viele Chemotherapeutika keine abtötende Wirkung auf die Bakterien, die sie in vivo vernichten oder deren Entwicklung sie hemmen. Z. B. sind seit längerem die Akridinverbindungen, besonders das Trypaflavin bzw. das Rivanol und verschiedene Chinolinderivate, zur Bekämpfung der bakteriellen Septikaemie bekannt. Die Wirkung dieser Substanzen beruht hauptsächlich auf ihrer bakteriziden Komponente, die jedoch nicht ausreicht, die Sepsiserreger in allen Fällen erfolgreich zu bekämpfen.

Das Anfang 1935 von „Bayer" herausgebrachte Prontosil ist dagegen ein Präparat, welches tatsächlich eine spezifische Wirkung auf die hauptsächlichen Sepsiserreger — Streptokokken und Staphylokokken — ausübt. Im Gegensatz zu den oben erwähnten organischen Farbstoffen kommt dem Prontosil eine sehr geringe bis gar keine bakterizide Wirkung zu (Domagk) (1).

Chemisch gesehen handelt es sich bei den Prontosilen um eine Sulfonamid-Diaminoazobenzol-Verbindung. Diese Base ist leicht in Aceton löslich, weniger in Alkohol und in Wasser fast unlöslich.

Die klinischen Erfahrungen mit Prontosil auf allen Gebieten der Medizin sind so zahlreich, daß es in diesem Rahmen nicht möglich ist, sie erschöpfend zu behandeln. Erfahrungen mit Prontosil hat man bei folgenden Erkrankungen gemacht: Garrod (2) berichtet über Erfolge mit Prontosil bei Infektionen der Harnwege. Auch Ajamil (3) behandelt eine Cystitis erfolgreich mit

Prontosil. Unter den Haut- und Schleimhauterkrankungen ist es vor allem das Erysipel, das auf Prontosil gut anspricht. Hierüber berichtet Meyer zu Hörste (4) und Gmelin (5), Lampert (6) u.a.m. Ähnlich gute Erfolge haben Fuge (7) und Colebrook und Kenny (8) bei der Behandlung der Puerperalsepsis mit Prontosil. Gleich gut sind die Erfolge bei Sepsis und Meningitis. Von den Erkrankungen der Luftwege sind es z. B. die schweren septischen Anginen, bei denen Klee und Römer (9) und Jäger (10) Prontosil erfolgreich angewandt haben.

Als letztes seien noch die Erfahrungen mit Prontosil in der Chirurgie erwähnt. Die Osteomyelitis behandelt Angelberger (11), Wunden Siegel (12) und Furunkel Bosse (13) erfolgreich mit Prontosil.

Wenn man sich mit der Wirkung des Prontosils beschäftigt, interessiert auch, welches Schicksal es im Organismus erfährt. Die schnelle Resorption der gefärbten Prontosilpräparate ist an der rasch einsetzenden Rotfärbung des Harns zu erkennen.

Der einfachste Prontosilkörper, das Prontosil album, wird beim Menschen zum größten Teil im Stoffwechsel acetylisiert, wogegen ein anderer Teil unverändert ausgeschieden wird. Beim Gesunden geht das Prontosil in den Liquor über. Dieser Übertritt wird durch entzündliche Prozesse begünstigt. Auf Grund der geringen Giftigkeit gehören klinische Nebenerscheinungen zu den Seltenheiten. Lediglich hat man nach längeren Prontosildarreichungen Paraesthesien beobachtet, die nach Absetzen des Prontosils verschwanden. Selten kam es zu Arzneiexanthemen und allergischen Reaktionen, ferner zu dyspeptischen Beschwerden.

Wenn auch eine Menge von klinischen Erfahrungen vorhanden ist und Klarheit über das Schicksal des Prontosils im Makroorganismus herrscht, so besteht bisher jedoch keine völlige Klarheit darüber, wie man sich die spezifische Wirkung des Prontosils auf die Mikroorganismen vorzustellen hat. Nach Domagk handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach nicht etwa um eine allgemeine und indirekte unspezifische Wirkung des Prontosils auf den Gesamtorganismus. Levaditi und Vaismann denken sich die Prontosilwirkung so, daß die Bekapselung der ein-

gedrungenen Streptokokken verhindert wird und daß das von den Streptokokken abgesonderte Leukozydin und Hämolysin neutralisiert werden. Dagegen sprechen die Beobachtungen Bürgers für ein primäres Angreifen an die Streptokokken; insofern, als er gewisse Veränderungen an mit Prontosil behandelten Streptokokken bei Vitalfärbbarkeit feststellt. Domagk glaubt damit die beste Erklärung für den Wirkungsmechanismus zu geben, wenn er sagt, daß das Prontosil die Kokken selbst angreift, ohne sie abzutöten, sondern nur so weit schädigt, daß sie für den Organismus angreifbar werden. Das heißt also, daß die Prontosilverbindungen einen natürlichen Heilvorgang unterstützen. Die bisherigen Erkenntnisse in bezug auf den Wirkungsmechanismus des Prontosils lassen die Möglichkeit offen, daß die Prontosilwirkung eventuell mit dem Stoffwechsel der Bakterien in Verbindung zu bringen ist. Diese Arbeit soll ein Beitrag zu dieser Frage sein.

Die geeignetste Methode zur Untersuchung der Wirkungsweise von Chemotherapeutika auf Bakterien ist die Farbstoffmethode mit Methylenblau (nach H. Braun und J. v. Vasarhelyi) (14).

Als Ausgangspunkt für die Farbstoffmethoden wird die Methode von Thunberg (15) benutzt. Sie ermöglicht den Nachweis der Fähigkeiten tierischer und pflanzlicher Zellen, organische Substrate zu oxydieren. Diese Methode wurde von Quastel und seinen Mitarbeiterrn M. Stephenson und M. D. Wethan (16) ausgebaut für Bakterien. Sie haben die Methylenblautechnik auch für die Prüfung der Fähigkeiten von Mikroorganismen, geeignete Stoffe als H-Donatoren zu aktivieren und zu dehydrieren, zur Anwendung gebracht. Weitere Arbeiten, die sich mit dem gleichen Thema beschäftigen, sind hauptsächlich die Arbeiten von M. Halm und Cathcart, Oberstadt und E. Löffler und R. Rigler (17). Das Prinzip der Methode ist folgendes: Mythylenblau wird durch Anlagerung von H_2 in die Leukoverbindung umgewandelt. Bei allen dem Abbau angehörigen Umwandlungen der Nährstoffe der Bakterien spielen Oxydation und Spaltung sowie Reduktion in Form von Redoxprozessen eine große Rolle. Es kommt also bei diesen, dem Energiewechsel angehörigen,

abbauenden Prozessen zweifellos dem nascierenden H_2 eine wichtige Rolle bei der Reduktion des Methylenblaues zu; siehe auch bei Oberstadt (18). Methylenblau wird nun als Indikator bei folgendem Vorgang angewendet: Bakterien organisieren bei ihrem Stoffwechsel H_2 von einem H_2-Donator, z. B. einem Zucker. Das Methylenblau wirkt als Akzeptor, und es wirken also die Bakterien in Bezug auf den Donator dehydrierend und gleichzeitig wird Methylenblau in seine Leukoverbindung umgewandelt, also hydriert.

An die Möglichkeit, diese dehydrierende Wirkung der Bakterien zu beeinflussen, ist verschiedentlich gedacht worden. So versuchen z. B. Braun und Vasarhelyi (19) diesen Vorgang mit Desinfektionsmitteln zu beeinflussen. Sie verwenden Karbolsäure und Trypaflavin und stellen eine Hemmung der dehydrierenden Wirkung der Bakterien fest. Ebenso finden Halm und Cathcart im Methylenblauversuch, daß Antiseptika hindernd auf die Reduktionsfähigkeit von Bakterien wirken.

M. Neisser und Wechsberg stellen fest, daß Bakterien, die vorher in Serum aufgelöst sind, ihr Vermögen, Methylenblau zu reduzieren, verlieren. Auch die Wirkung von Chemotherapeutika auf diesen Vorgang wurde untersucht. Singer (20) benutzt als Chemotherapeutikum z. B. Trypaflavin und hemmt damit die Dehydration der Trypanosomen. Als Donator verwendet er Traubenzucker. Er stellt fest, daß alle Mittel, welche in vivo auf Trypanosomen wirken, die Dehydrasewirkung der Trypanosomen verlangsamen und schließt hieraus auf eine Wirkung der chemotherapeutischen Substanz auf die in den Trypanosomen enthaltenen Fermente.

Diese und weitere Versuchsergebnisse führten dazu, nach obiger Methode zu versuchen, den Wirkungsmechanismus des Prontosils in dieser Richtung zu verfolgen. Im folgenden sei die gewählte Versuchsanordnung beschrieben:

Als Bakterien wurde ein Stamm vom Bakt. Coli, der frisch vom Patienten gewonnen war, benutzt. Bakt. Coli wurde aus dem Grunde genommen, weil es eine gute Widerstandsfähigkeit gegen Methylenblau besitzt, was durchaus nicht bei allen Bakterien der

Fall ist. Bei Methylenblau handelt es sich nämlich um ein Antiseptikum, das stark genug ist, manche Bakterienarten, z. B. Diphtheriebakterien, zu schädigen. In diesen Fällen kann als Indikator Indigotetrasulfosäure verwendet werden.

Als Donatoren wurden verschiedene Kohlehydrate: Dextrose, Maltose, Saccharose, Raffinose und Stärke, ferner Alkohole: Aethylalkohol und Glycerin, ferner ein Aldehyd: Formaldehyd und die organischen Säuren: Brenztraubensäure, Apfelsäure, Oxalsäure und Milchsäure verwandt. — In jeden Versuch wurden 12 Röhrchen genommen und zu jedem jeweils ein weiteres als Kontrollröhrchen. In sämtlichen Röhrchen befanden sich 0,5 ccm des Donators mit der Konzentration m/10, ferner 0,5 ccm Methylenblau mit der Konzentration m/3500 und 0,5 ccm einer bestimmten Bakterieneinengung. Hergestellt wurden die Bakterieneinengungen so, daß von einer Plattenkultur Bakt. Coli eine Normalöse auf mehrere Röhrchen mit 5 ccm einer 2prozentigen Traubenzuckerbouillon übergeimpft und 24 Stunden bebrütet wurde. Dann wurde je ein bebrütetes Röhrchen in einen Kolben mit 150 ccm steriler 2prozentiger Traubenzuckerbouillon geschüttet und dieser zur Anreicherung ebenfalls 24 Stunden bebrütet. Danach erfolgte das Waschen der Bakterien. — Wie Erfahrungen bei den Arbeiten im Hygienischen Institut in Göttingen gezeigt haben, befindet sich in einer Bouillonkultur nach Behandlung unter oben beschriebenen Bedingungen immer annähernd die gleiche Anzahl von Bakterien. Folglich enthält auch das Sediment, welches sich nach dem Waschen bei scharfem Zentrifugieren bildet, immer etwa die gleiche Bakterienzahl. Dies Sediment wurde so verdünnt, daß, bezogen auf die anfängliche Bouillonkultur im Kolben, eine Bakterieneinengung von $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ entstand. Diese Bakterieneinengung wurde mit gepufferter physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, und zwar wurden fallende Konzentrationen von 1:10 in geometrischer Reihe mit dem Faktor 1,5 bis 1:5,62 hergestellt. Bei der Bestimmung der Bakterieneinengungen in Vorversuchen wurde ein Ausgleich zwischen den Entfärbungszeiten des Methylenblaues bei den verschiedenen Donatoren erstrebt. Zu der Hälfte der Röhrchen wurde 0,5 ccm Prontosil album 1prozentig

hinzugegeben. Das Prontosil hat also auf das Gesamtvolumen des Röhrchens berechnet eine Konzentration von 0,25 Prozent. Bei der prontosilfreien anderen Hälfte wurde die Flüssigkeitsmenge durch 0,5 ccm Aqua bidestillata aufgefüllt. Zu beachten ist bei dieser Versuchsanordnung erstens: Manche Bakterien speichern in ihren Leibern reichlich H-Donatoren, so daß ohne Hinzugabe eines H-Donators eine Spontanreduktion des Methylenblaues einsetzt. Um dies zu verhindern, wurden die Bakterien vorher dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Dies hat auch den Vorteil, daß alle Nährflüssigkeitsreste von den Bakterien entfernt wurden, und wir es also dann mit ruhenden Bakterien, d. h. solchen, die nicht mehr weiter wachsen, zu tun hatten. Um zu zeigen, daß das Bakt. Coli tatsächlich nicht als Donator in Frage kommt, wurden jeweils entsprechende Vorversuchsröhrchen angesetzt, denen kein H-Donator zugefügt wurde. Zweitens muß der Ablauf der Reaktion unter anaeroben Bedingungen stattfinden, weil sonst der Luftsauerstoff als neue Komponente in dem Redoxprozeß die entstandene Leukobase des Methylenblaues wieder in Methylenblau umwandeln würde. Aus diesem Grunde wurden alle Röhrchen mit einer hohen Vaselineschicht übergossen. Drittens muß der Versuch in einem Wasserbad von 37° stattfinden.

Da unter den Kohlehydraten auch Saccharose und Raffinose verwandt wurden, mußte bei der Auswahl des Coli-Stammes auch darauf geachtet werden, daß der Coli-Stamm diese Zuckerarten vergärt. Dies wurde in Vorversuchen mit Saccharose bzw. Raffinosebouillonröhrchen, die mit Lakmus angefärbt waren, festgestellt. Die stattgefundene Vergärung zeigte sich nach 24stündigem Brüten in einem Farbumschlag von blau nach rot. — Um die Möglichkeit zu haben, den Einfluß des Prontosils genau zu erkennen, wurde die Entfärbung in drei Stufen eingeteilt und in Abständen von 10 und später 20 Minuten abgelesen und aufgezeichnet. Der Unterschied in der Entfärbung der entsprechenden Röhrchen ohne bzw. mit Prontosil war der Maßstab für die Größe der Wirkung, die der Dehydrationsvorgang durch das Prontosil erfahren hatte. Die gefundenen Werte wurden der Übersichtlichkeit halber in Zahlen ausgedrückt, die besagen, um wievielmal

länger die Reaktion zu ihrem Ablauf gebraucht hat mit Prontosilzusatz, wobei als Maßstab die völlige Entfärbung der Röhrchen ohne Prontosilzusatz genommen und gleich 1 gesetzt wurde.

Die Versuche wurden grundsätzlich nach Ablauf von 24 Stunden abgebrochen. Das hatte zur Folge, daß nicht bei allen Versuchen die letzten Konzentrationen zur vollständigen Entfärbung gelangten. Es lag aber auch kein Grund vor, diese vor Ablauf der Reaktion aller Verdünnungen abgebrochenen Versuche über 1440 Minuten weiterzuführen, da bereits die schon abgelaufenen Reaktionen in den Röhrchen mit geringerer Verdünnung des Bakt. Coli das Prinzip der Prontosilwirkung klar vorzeigten.

Die gefundenen Werte, aus denen die Prontosilwirkung ersichtlich wird, zeigen folgende Tabellen:

I. Kohlehydrate.

Dextrose:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) xmal länger:
1:1	0
1:1,5	0,25
1:2,25	0,33
1:3,75	0,66
1:5,62	6,3

Maltose:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) xmal länger:
1:1	0,33
1:1,5	0,5
1:2,25	1,0
1:3,75	6,1
1:5,62	—

Saccharose:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) xmal länger:
1:1	1,6
1:1,5	1,75
1:2,25	1,9
1:3,75	—
1:5,62	—

Raffinose:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	1,5
1:2,25	1,8
1:3,75	—
1:5,62	—

Stärke:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	1,4
1:1,5	2,3
1:2,25	—
1:3,75	—
1:5,62	—

Diese Zahlen zeigen eindeutig, daß die Versuchsreihe mit Prontosilzusatz wesentlich länger zum vollständigem Ablauf der Reaktion braucht, als diejenige ohne Prontosilzusatz. D. h. also, daß das Prontosil eine stark hemmende Wirkung auf den Vorgang der Dehydration der Zucker durch das Bact. Coli und damit der Reduktion des Methylenblaues entfaltet. Da die vorstehenden Versuche mit den Kohlehydraten als Donatoren sämtlich mit der gleichen Einengung des Bact. Coli von $^1/_{12}$ gemacht wurden, besteht hier die Möglichkeit der einfach vergleichenden Gegenüberstellung der Kohlehydratdonatoren. Diese ergibt, wie aus den Tabellen ersichtlich ist, daß bei der Saccharose die Prontosilwirkung am deutlichsten hervortritt, indem nämlich bei der geringsten Verdünnung von 1:1 der Bakterien eine 1,6mal längere Reaktionszeit mit Prontosil gegenüber der Versuchsreihe ohne Prontosilzusatz erfolgt ist. Der Saccharose folgen, was die Größe der Prontosilhemmung anbelangt, in geringem Abstand die Stärke und die Raffinose, in wesentlich größerem Abstand die Maltose und die Dextrose, bei denen jedoch bei Verdünnungen der Bakterien bei 1:5,62 die Prontosilhemmung ebenfalls deutlich sichtbar wird, indem die Dextrose eine 6,3mal längere Reaktionszeit als Prontosilwirkung zeigt. Aus diesen wie auch aus allen folgenden Versuchs-

ergebnissen geht hervor, daß das Prontosil dann am besten seine Wirkung entfalten kann, wenn der zeitliche Ablauf der Reaktion nicht zu schnell vor sich geht. Es ist anzunehmen, daß das Prontosil eine gewisse Einwirkungsdauer benötigt, um seinen Einfluß auf die Reaktion geltend machen zu können.

II. Aldehyde.

Formaldehyd:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	11,0
1:1,5	15,5
1:2,25	—
1:3,75	—
1:5,62	—

Von allen Donatoren steht der Formaldehyd mit einem Ergebnis von einer 11mal größeren Reaktionshemmung durch das Prontosil an der Spitze aller in den Versuch genommenen H-Donatoren.

III. Alkohole.

Aethylalkohol:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	0
1:1,5	0
1:2,25	4,4
1:3,75	—
1:5,62	—

Glycerin:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	0
1:1,5	0
1:2,25	0
1:3,75	0
1:5,62	1,3

Die Versuche mit dem Glycerin und auch mit Aethylalkohol sind ein Beispiel dafür, daß die Reaktion trotz einer Bakterieneinengung von $^1/_{10}$ sehr schnell abgelaufen ist und daher das Prontosil erst in den größeren Verdünnungen, also bei längerer Einwirkungsdauer, seine Wirkung entfalten konnte.

Organische Säuren.

Milchsäure:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	0,5
1:1,5	0,66
1:2,25	1,5
1:3,75	2,0
1:5,62	—

Oxalsäure:

$^1/_{12}$ Verdünnung: Bact. Coli	bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger: Dauer der Methylenblaureduktion
1:1	0,25
1:1,5	0,33
1:2,25	1,0
1:3,75	1,65
1:5,62	—

Apfelsäure:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	5,0
1:1,5	5,4
1:2,25	—
1:3,75	—
1:5,62	—

Brenztraubensäure:

Bact. Coli $^1/_{12}$ Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:1	0
1:1,5	0
1:2,25	0
1:3,75	0,25
1:562	3,4

Auch bei den organischen Säuren bleibt das Prinzip der Prontosilwirkung wie bei allen vorstehenden Versuchen erhalten.

Rein versuchstechnisch ist noch zu bemerken, daß zur Erhaltung des p_H-Wertes der Milch- und Oxalsäure deren Na-Salze verwandt worden sind. Die Apfelsäure und die Brenztraubensäure wurden mit NaOH neutralisiert. Im übrigen verdient der p_H-Wert, unter dem die Reaktion abgelaufen ist, noch eine besondere Beachtung. Es ist wissenswert, ob die Wirkung des Prontosils möglicherweise mit einer Änderung des p_H-Wertes einhergeht. Aus diesem Grunde wurden die Versuchsreihen des Dextroseversuches mit und ohne Prontosil nach Ablauf der Reaktion einer p_H-Wertbestimmung mit dem Ionometer nach Lautenschläger unterzogen. Die Bestimmung ergab sowohl in den Röhrchen ohne als auch mit Prontosil einen p_H-Wert von 4,4. Also geht mit der Prontosilwirkung keine Änderung des p_H-Wertes einher.

Im Verfolg der Überlegungen, an welcher Stelle eventuell das Prontosil bei dem Vorgang der Dehydration durch Bakterien angreift, erscheint es nach S i n g e r (20) denkbar, daß das Prontosil einen Einfluß auf das Ferment des Bact. Coli ausübt, da man die dehydrierende Wirkung, welche die Bakterien auf z. B. Kohlehydrate ausüben, auf eine Dehydrase zurückführen kann.

Diese Frage machte es notwendig, festzustellen, ob es sich bei der hier beschrriebenen Prontosilwirkung um eine ganz prinzipielle Eigenschaft dieses Chemotherapeutikums handelt oder um eine spezifische, am Ferment der Bakterien angreifende.

Als Beispiel seien einige Versuche angeführt, bei denen das Bact. Coli durch NaOH ersetzt wurde. Die sonstigen Versuchsbedingungen sind genau die gleichen, wie bei den oben beschriebenen Versuchen geblieben. Als H-Donatoren wurden von den Kohlehydraten Dextrose und Maltose in Anwendung gebracht.

Dextrose:

NaOH (20%) Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:32	1,3
1:64	1,5
1:128	2,0
1:256	5,7
1:512	7,1

Maltose:

NaOH (20%) Verdünnung:	Dauer der Methylenblaureduktion bei Prontosilzusatz (0,25%) x mal länger:
1:32	1,8
1:64	2,0
1:128	5,6
1:256	—
1:512	—

Diese Zahlen zeigen, daß auch bei diesen Versuchen mit NaOH an Stelle der Bakterien das Prontosil eine hemmende Wirkung auf den Ablauf der Reaktion ausübt. Es handelt sich hier also um eine Wirkung des Prontosils auf die im Versuch befindlichen H-Donatoren, bei denen es eine Aktivierung des Wasserstoffes scheinbar unmöglich macht respektive stark hemmt. Eine Wirkung auf das bakterielle Ferment liegt nicht vor.

Zusammenfassung.

Unter Zuhilfenahme der Thunberg-Methodik, abgewandelt nach Quastel und seinen Mitarbeitern, wurde festgestellt, daß die Dehydration durch das Bact. Coli bei Prontosil-album-Zusatz deutlich in ihrem Ablauf gehemmt wird. Bei diesem Vorgang kommt es zu keiner Änderung des p_H-Wertes. Es handelt sich wahrscheinlich bei dieser, den Dehydrationsvorgang hemmenden Wirkung des Prontosils um eine prinzipielle Eigenschaft, die sich dahingehend äußert, daß das Prontosil die Aktivierung des Wasserstoffes von einem H-Donator scheinbar unmöglich macht oder jedoch stark hemmend beeinflußt. Dies zeigt die Tatsache, daß die gleiche Prontosilwirkung auch dann erzielt werden kann, wenn das Bact. Coli durch NaOH ersetzt wird. Eine Wirkung des Prontosils auf das bakterielle Ferment liegt nicht vor.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. F. Schütz für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas vielmals zu danken.

Ebenfalls bin ich Herrn Dr. R. Preuner für seine vielfachen Bemühungen dankbar.

Literaturverzeichnis.

1. Domagk: Dermat. Wschr. 1939, Bd. 107, S. 797.
2. Garrod: Lancet 1938, Nr. 5985, S. 1125.
3. Ajamil: Urol. CubaRev. 1937, Bd. 41.
4. Meyer zu Hörste: Kliwo 1936, Nr. 44, S. 1602.
5. Gmelin: Münch. med. Wschr. 1935, Nr. 6, S. 221.
6. Lampert: Ztrbl. f. Chir. 1935, Nr. 50, S. 2947.
7. Fuge: Münch. med. Wschr. 1935, Nr. 34, S. 1383.
8. Colebrook u. Kenny: Lancet 1936, Nr. 5884.
9. Klee u. Römer: Dtsch. med. Wschr. 1935, Nr. 7, S. 253.
10. Jäger: Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 45, S. 1831.
11. Angelberger: Wien. med. Wschr. 1936, Nr. 20.
12. Siegel: Fortschr. d. Ther. 1936, H. 4, S. 224.
13. Bosse: Fortschr. d. Ther. 1936, H. 9, S. 540.
14. H. Braun u. Vasarhelyi: Ztrbl. Bakt. Bd. 127.
15. Thunberg: Abderhaldens Hdb. Bd. 4 I, H. 95, S. 2295, 1935.
16. Quastel: Ergebn. d. Enzymforsch. Bd. 1, Leipzig 1935.
17. R. Riegler: Ztrbl. Bakt. I Org. 99, 1926.
18. Oberstadt: Ztrbl. Bakt. I Org. 122.
19. Braun u. Vasarhelyi: Ztrbl. Bakt. I Org. 127, S. 110.
20. Singer: Med. Klin. 1935, S. 386 u. 1936, S. 152.
21. Vasarhelyi: Ztrbl. Bakt. Bd. 133, S. 369.
22. Halm u. Cathcart: Arch. Hyg. 44, 1902.
23. M. Neisser u. Wechsberg: Münch. med. Wschr. 1900, Nr. 37 u. 1901, Nr. 18.
24. Bürgers: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 17, S. 598.
25. H. Braun u. Vördehoff: Ztrbl. Bakt. I 128.
26. K. Aron: Bioch. Ztg. 268, 121, 1934.
27. Acklin: Bioch. Ztg. 164, 312, 1925.
28. W. Frei: Ztrbl. Bakt. I 134, 26, 1935.
29. W. Frei, L. Riedmüller u. F. Almasy: Bioch. Ztg. 274, 235, 1934.
30. O. Meyerhof: Bioch. Ztg. 162, 43, 1925.
31. H. Diekmann: Ztrbl. Bakt. I 114, 210, 1934.
32. E. Löffler u. R. Riegler: Ztrbl. Bakt. I 99, 1, 1926.
33. I. Tibka: Bioch. Ztg. 279, 264, 1935.
34. Ehrismann, P. Hartmann, I. Seefried u. F. Wiechert: Ztrbl. Hyg. 117, 307, 1935.

Lebenslauf.

Ich bin am 31. Oktober 1915 in Halle a. S. als Tochter des Bezirksdirektors Felix Böckmann und seiner Ehefrau Louise geboren. Die gesamte Schulzeit verbrachte ich an der Elisabeth-Rosenthal-Schule zu Magdeburg und zwar von Ostern 1922 bis zum Abitur im Februar 1935. Den Arbeitsdienst leistete ich in Magdeburg ab, indem ich von Juni 1935 bis Oktober 1935 bei der NSV. arbeitete. Nach dem Arbeitsdienst begann ich im WS. 1935/36 mit dem medizinischen Studium an der Universität Göttingen.